

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1970

No

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Jean-Claude LELONG

Né le 23 Juin 1937 à Givenchy-en-Gohelle (62)

Présentée et soutenue publiquement le

L'APPORT DE LA RIFAMPICINE DANS LE TRAITEMENT DES SILICO-TUBERCULEUX INVÉTÉRÉS (D'après 56 observations)

Président de Thèse : Monsieur le Doyen G. BROUET

DACTYLO - SORBONNE

8, rue Casimir Delavigne

PARIS 6^e

1970

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1970

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jean-Claude LELONG

Né le 23 juin 1937 à Givenchy-en-Gohelle (62)

-:-

Présentée et soutenue publiquement le

-:-

L'APPORT DE LA RIFAMPICINE DANS LE TRAITEMENT

DES SILICO - TUBERCULEUX INVETERES

(D'après 56 observations)

-:-

Président de Thèse : Monsieur le Doyen G. BROUET

-:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS - 6ème
1970



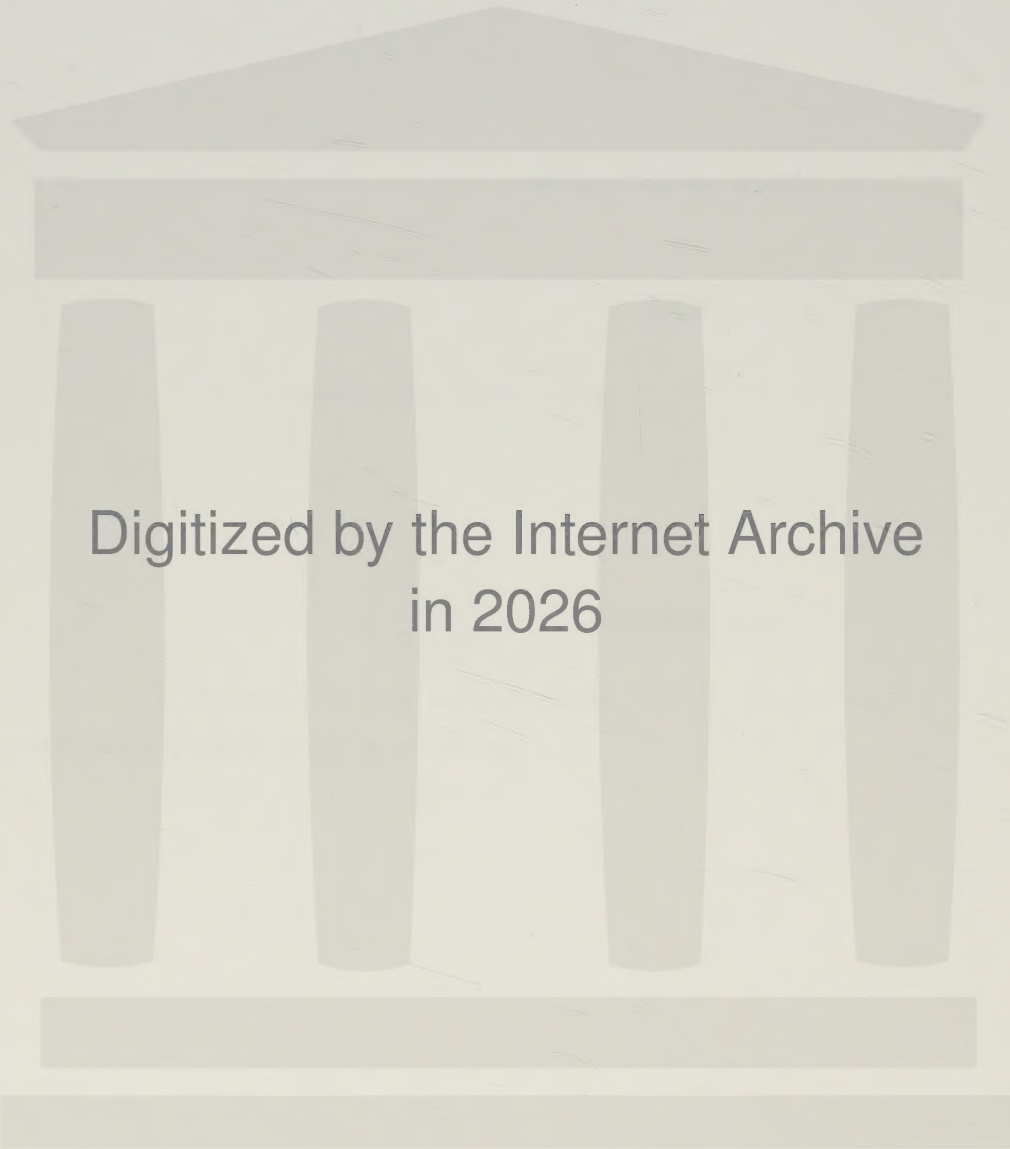
Je dédie cette thèse,

A ma FEMME

Avec tout mon amour

A mes PARENTS

Avec toute mon affection et
ma très grande reconnaissance



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551504_0017

A mon Président de Thèse

Monsieur le Doyen G. BROUET

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Chevalier de la Légion d'Honneur

Vous m'avez fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse

Veillez bien trouver ici le témoignage
de mon admiration et de mon respect
pour vos qualités humaines, et, l'étendue
de votre culture qui font l'admiration de
tous

A Messieurs les Professeurs

Qui ont bien voulu juger ce travail et
faire partie de mon jury

Soyez assurés de ma gratitude et de mes
sentiments respectueux

A Monsieur le Professeur SORS

Chef du Service de Pneumologie de l'Hôpital de
la Salpêtrière

J'ai eu l'honneur d'effectuer plusieurs
stages dans votre service, stages qui
m'ont été fort agréables et très
profitables

Avec tous mes remerciements d'avoir bien
voulu vous intéresser à ce sujet de thèse.
veuillez croire à mes sentiments profondé-
ment respectueux

A Monsieur le Docteur PECQUEUR

Chef du Service de Pneumo-Phtisiologie du Centre .
Hospitalier de Lens

Je vous remercie d'avoir accepté la
réalisation de ce travail

Je vous prie de croire à mes sentiments
les plus respectueux

A Monsieur le Docteur DELEPOULLE

Médecin-Assistant du Centre Hospitalier de Lens

Vous avez bien voulu m'aider et me
conseiller tout au long de ce travail

Je vous prie de croire à ma profonde
gratitude et à mes sentiments respec-
tueux et amicaux

A Monsieur le Docteur BESSON

Médecin-chef de la Clinique Darcy à Hénin-Liétard

Vous avez bien voulu me procurer les bases
mêmes de ce travail

Veillez croire en ma très grande recon-
naissance et en mes respectueux sentiments

A Monsieur le Docteur SCHLICKLIN

Médecin-Pneumologue du Groupe de Douai

Vous aussi, vous m'avez apporté les éléments
indispensables à la rédaction de cet
ouvrage

Avec mes remerciements, veuillez croire à
mon profond respect

Aux Laboratoires LEPETIT

En témoignage de ma profonde gratitude pour
les renseignements qu'ils m'ont fournis

L'APPORT DE LA RIFAMPICINE DANS LE TRAITEMENT
DES SILICO - TUBERCULEUX INVETERES
(D'après 56 observations)

-:-

P L A N

I - INTRODUCTION

II - GENERALITES

III - CHOIX DES MALADES

- Age
- Taux de silicose
- Ancienneté de la maladie professionnelle
- Ancienneté de la maladie tuberculeuse
- Formes radiologiques de la silicose et de la tuberculose
- Bactériologie
 - . B.K. +
 - . Résistance
 - . Identification du germe
- Traitements antérieurs.

IV - LE TRAITEMENT PAR LA RIFAMPICINE

- Modalités du traitement et la posologie
- Association thérapeutique
- Durée

V - TOLERANCE

VI - RESULTATS

- Clinique
 - . Poids
 - . V.S.
- Radiologique
- Bactériologique

- Concordance radiologie-bactériologie
- Commentaires

VII - RESISTANCE

VIII - CONCLUSION

IX - BIBLIOGRAPHIE

I N T R O D U C T I O N

- La thérapeutique chez les silico-tuberculeux est des plus difficiles. L'association d'une silicose et d'une tuberculose est extrêmement grave.

- Avant les antibiotiques, le pronostic de cette complication de la pneumoconiose était fatal. Un travail de BISARD, MARTIN, ODE et ROCHE en 1949 donne pour moyenne de survie 9 à 22 mois pour les silico-tuberculeux suivant les formes radiologiques.

- Dans les années qui suivirent la prise en charge des complications tuberculeuses, le problème thérapeutique resta aussi important puisque, entre 1952 et 1955, sur 405 cas, on enregistra une mortalité de 74 %. Il faut bien dire, qu'à cette époque, le traitement médical n'était pas mené aussi activement et que les cures chirurgicales ne se faisaient pratiquement pas. Cependant, le délai de survie est passé chez ces sujets à 31 mois.

- En 1954, GERNEZ-RIEUX, VOISIN et leurs collaborateurs montrent sur 170 malades présentant une tuberculose évoluant sur un fond pneumoconiotique :

- 1°- 39,5 % de persistance d'expectoration positive
- 2°- 60,5 % de négativation de l'expectoration.

Mais en fait, 27,64 % des malades furent effectivement guéris.

- En 1959, SCHAFFNER, FOUBERT, LETOUX, AMOUDRU et PECQUEUR apportent sensiblement les mêmes résultats que GERNEZ-RIEUX. Ainsi :

1°- Sur 542 silico-tuberculeux dépistés durant l'année 1956, 134 sont décédés en 1959, soit 33,97 %.

2°- Sur 358 sujets suivis depuis deux ans et traités chirurgicalement, et médicalement :

- 26 % montrent une stabilisation offrant toutes les apparences d'une guérison de la complication
- 24 % ont une stérilisation de l'expectoration mais avec des images radiologiques encore suspectes
- 50 % ne sont pas améliorés.

- De 1960 à 1966, C. AMOUDRU et QUINOT, dans une statistique des Houillères du Nord et du Pas-de-Calais révèlent qu'il apparaît en moyenne 426 nouveaux cas de bacillose par an.

Par ailleurs, 245 décès annuels sont imputables à la tuberculose pulmonaire.

- Tout ceci montre bien la gravité de la tuberculose chez un silicotique.

Cependant, d'autres résultats plus favorables laissent envisager un avenir meilleur pour ces malades.

Ainsi, la durée moyenne de survie pour un pneumoconiotique tuberculeux est de 9,8 années, ce qui apporte un progrès de 8,8 années par rapport à 1949.

D'autre part, les consolidations ont doublé en nombre depuis 6 ans, qu'il s'agisse de consolidations cliniques ou radiologiques ou bactériologiques.

En 1966, AMOUDRU signale 353 consolidations alors qu'il en notait 166 en 1961.

Sur le total des tuberculoses pulmonaires découvertes en 1962, il cite 51 % de consolidations parmi lesquelles il n'existe que 16,6 % de rechutes 5 ans après.

A l'origine de cette amélioration se trouvent :

- D'abord un équipement technique spécial.
- Ensuite, une prophylaxie tuberculeuse de beaucoup améliorée grâce à la création de nombreux dispensaires anti-tuberculeux et aux radiographies pulmonaires périodiques et systématiques.
- Enfin, l'apparition de nouveaux médicaments anti-tuberculeux, les médications classiques n'ayant plus d'action la plupart du temps sur les différentes souches de bacilles ; en effet, les résistances ainsi apparues sont la conséquence des traitements de longue durée qu'imposent ces parenchymes pulmonaires remaniés. Parmi ces nouveaux médicaments, se trouve la Rifampicine dont l'étude des résultats, chez 56 mineurs silico-tuberculeux, fait l'objet de ce travail.

GENERALITES

GENERALITES SUR LA RIFAMPICINE

-:-

I - ORIGINE

L'origine de la Rifampicine ou Rifamycine AMP ou Rifaldazine se trouve dans un champignon méditerranéen, le streptomyces méditerraneeinova species.

En 1959, SENSI et ses collaborateurs ont obtenu par fermentation de ce champignon, 5 substances appelées respectivement, Rifamycine A, B, C, D, E, et parmi elles, seule la Rifamycine B a pu être traitée facilement. Puis, à partir de la Rifamycine B, on a pu, par des procédés chimiques, préparer un nouvel antibiotique, la Rifamycine S.V. ou Rifocine. Enfin, MAGGI réalisa la semi-synthèse de la Rifampicine en 1965, à partir de la Rifamycine S.V.

II - STRUCTURE

La Rifampicine est la 3-4 méthyl I Piperazinyll - iminométhyl Rifamycine S.V. Elle présente comme la Rifamycine S.V. un noyau chromophorique de nature naphtohydroquinomique et une longue chaîne aliphatique reliant 2 carbones déterminés du noyau, sous forme d'un pont. Il s'y ajoute une chaîne piperazinique par substitution de l'hydrogène 3 de la Naphtoquinone. La formule chimique est $C_{43} H_{55} N_4 C_{12}$.

Le poids moléculaire est 822,97.

III - PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

- La Rifampicine se présente sous forme de poudre orange, sans goût particulier, stable à la chaleur, se décompose en fondant à 188°.

- Elle est soluble dans la plupart des solvants organiques. Sa solubilité dans l'eau varie avec le pH du milieu.

- En pH acide, elle est stable. En pH neutre et basique, elle s'oxyde en son dérivé quinonique.

En présence d'un agent réducteur tel que l'acide ascorbique, cette transformation ne se produit pas.

IV - PRESENTATION

Elle se présente sous forme de capsules dosées à 300 mg chacune.

V - PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

I - Propriétés pharmacologiques générales

Des expériences sur l'animal ont montré que la Rifampicine n'avait pas d'action secondaire jusqu'à la dose de 100 mg/kg.

Aux doses de 300 à 1 000 mg, les effets secondaires n'obligent pas à l'arrêt du traitement.

II - Etude de la toxicité

. TOXICITE AIGUE

L'étude faite par SENSI, MAGGI, FURESZ, MAFFI sur la toxicité aiguë a apporté des valeurs précises de la DL 50 (dose létale pour 50 % des animaux, exprimée en mg de Rifampicine par kg selon l'animal d'expérience et la voie d'administration : par exemple, chez la Souris, la DL 50 est de 858 mg/kg, par voie ora-

le, alors qu'elle est de 1 668 mg/kg chez le Rat et de 1 500 mg/kg chez le Lapin, par la même voie d'administration.

. TOXICITE SUBAIGUE

Administrée à un groupe de Rats, oralement, pendant 6 jours par semaine et pendant 6 semaines en une seule dose de 250 mg/kg, la croissance ne fut pas entravée ; aucun décès, aucun effet significatif de toxicité ne se révélèrent.

- Administrée 7 jours par semaine et pendant 4 semaines à des Lapins, elle n'a pas eu d'effets toxiques avec une seule dose de 100 mg/kg; elle n'en a eu qu'avec une dose de 400 mg/kg.

- Pas d'effets chez les Chiens recevant 10 mg/kg pendant 7 jours.

- 40 mg à 80 mg/kg pendant 2 semaines ou 1 mois n'ont pas provoqué chez le Singe de perturbation dans l'état général ou les examens hématologiques.

. TOXICITE CHRONIQUE

La Rifampicine a été administrée chez le Rat, 1 fois par jour, 6 jours par semaine à la dose de 50, 100 et 200 mg/kg per os, en ne causant aucune mort parmi les animaux.

Les seuls symptômes observés consistèrent en une coloration orange de la fourrure, proportionnelle à la dose administrée et en une diarrhée chez certains animaux traités avec la dose la plus forte. Quand on sacrifia les animaux, on vit que le foie se trouvait augmenté par rapport aux témoins chez les femelles traitées avec la plus haute dose, la rate était plus ou moins noire, le poids des surrénales plus petit.

Au point de vue histologique, il y eut des modifications: un dépôt graisseux à la périphérie des lobules du foie et une hypertrophie des tubes contournés du rein chez les femelles traitées par 200 mg/kg.

III - Etude de l'absorption

. ADMINISTRATION A COURT TERME

Les expériences ont montré que les concentrations adéquates de Rifampicine pendant 8 heures sont obtenues avec une dose de 100 mg. Avec une dose de 150 mg, les concentrations dans le sang augmentent et on peut penser que sur la base de l'activité in vitro contre de nombreux micro-organismes, elles peuvent être considérées comme thérapeutiquement actives, au moins 8 heures. Une élévation plus importante encore dans les concentrations et la persistance des niveaux dans le sang sont observées avec 250 mg et 300 mg tandis que des doses de 450 mg et 600 mg assurent la présence de niveaux de Rifampicine dans le sang, thérapeutiquement valables pendant 24 heures après l'administration.

L'absorption est plus rapide et plus complète quand l'antibiotique est administré avant les repas.

. ADMINISTRATION PROLONGEE

Pendant les traitements prolongés, avec une dose unique de 450 mg de Rifampicine, une baisse des niveaux de l'antibiotique dans le sang s'est manifestée 8 heures après l'administration, entre le 1er et le 7e jour du traitement alors que les niveaux de la Rifampicine dans le sang sont restés inchangés deux heures après l'administration.

Mais aucune baisse des concentrations de l'antibiotique dans le sang n'a été observée du 7e jour à la fin d'un traitement de 22 jours.

IV - Distribution

On a montré que le produit administré per os diffuse vite dans tous les tissus et les liquides de l'organisme, par des études faites sur des fragments de tissus prélevés chirurgicalement.

Des études ont été faites en particulier par Mr G. CANETTI à l'Institut Pasteur, sur 34 cas de tuberculose pulmonaire, appelés à subir une exérèse. La veille de l'intervention, toute chimiothérapie anti-bacillaire est arrêtée. Le jour de l'intervention, la dose d'épreuve de Rifampicine, 600 mg, est donnée 3 à 7 heures avant l'heure présumée de la ligature des vaisseaux pulmonaires ; dans quelques cas, elle l'est plus tôt.

Il résulte de ce travail que les taux de Rifampicine :

- I - Dans le parenchyme pulmonaire sain sont toujours supérieurs à ceux du sérum sanguin
- 2 - Dans les parois des cavités intra-parenchymateuses et dans les blocs de scléroses pulmonaires, ils sont voisins.
- 3 - Dans les lésions caséeuses, ils sont notablement inférieurs.

V - Elimination

L'élimination de la Rifampicine se produit principalement dans la bile et dans l'urine où des niveaux supérieurs aux concentrations actives in vitro sur la plupart des micro-organismes Gram sont atteints. L'élimination est lente, les taux dans le sang sont parallèles aux concentrations biliaires et urinaires, qui sont encore appréciables même au bout de 48 à 60 heures, après administration d'une dose unique de 150 mg.

Les concentrations dans l'urine de Rifampicine, après administration d'une dose unique de 450 mg, ont été calculées : les concentrations en Rifampicine dans les urines sont supérieures à celles observées après l'administration de 150 mg, et correspondent aux niveaux dans le sang les plus élevés.

Les résultats des études comparées, effectuées après administration de 150, 300 et 450 mg de Rifampicine semblent indi-

quer que l'élimination biliaire de l'antibiotique atteint un maximum déjà après une dose de 300 mg, et qu'une augmentation supérieure de la dose administrée n'entraîne pas d'augmentation des niveaux biliaires de la Rifampicine.

Au contraire, l'excrétion urinaire de Rifampicine ne montre pas un tel plateau ; pour des doses supérieures à 450 mg, elle augmente parallèlement avec la dose, et les niveaux de Rifampicine dans l'urine dépassent de très loin les niveaux biliaires.

CHOIX DES MALADES

Ce travail a été effectué chez des malades présentant une silico-tuberculose connue et traitée depuis longtemps.

Afin de comparer des observations homogènes, nous avons retenu 56 observations de malades exclusivement traités à domicile, car, dans la plupart des cas, il s'agissait de chroniques rebutés par l'hospitalisation ou le sanatorium et, à qui, nous proposons une planche de salut : la Rifampicine.

Il s'agit d'observations qui ont été effectuées et de traitements dirigés par les Centres Médico-Sociaux des Houillères Nationales, centres dans lesquels un pneumo-phtisiologue spécialisé suit, chaque trimestre, cliniquement, radiologiquement et bactériologiquement chaque ouvrier mineur porteur d'une complication de pneumoconiose.

AGE DES MALADES

Dans l'ensemble, l'âge des malades est également réparti de 40 ans à 70 ans.

PERIODE D'AGES	NOMBRE DE MALADES
de 40 à 49 ans	14
de 50 à 59 ans	18
de 60 à 69 ans	18
Au-dessus de 70 ans	6

Tableau n°1

Ceci est la caractéristique même de la silico-tuberculose car il est bien évident que la complication tuberculeuse de la maladie professionnelle survient, en général, bon nombre d'années après le début de celle-ci.

De plus, la tuberculose évolue le plus souvent depuis plusieurs années lorsqu'est commencé le traitement par la Rifampicine.

TAUX D'INDEMNISATION DE LA MALADIE PROFESSIONNELLE

Ce taux est intéressant à connaître, car il est le reflet plus ou moins fidèle de la gravité de la maladie professionnelle et de la chronicité de la complication tuberculeuse.

En effet, tout malade porteur d'une silico-tuberculose passée à la chronicité, bénéficie d'un taux d'incapacité permanente totale de 100 %.

Dans les autres cas, le taux d'Incapacité Permanente Partielle correspond à celui de la pneumoconiose, le malade dont l'état n'est pas considéré encore comme chronique, bénéficiant d'une indemnité correspondant aux 2/3 de son salaire comme dans les accidents de travail.

Taux de silicose	10 %	20 %	30 %	40 %	50 %	60 %	70 %	80 %	90 %	100 %
Nombre de malades		2	4	2	0	0	4	3	0	41

Tableau n°2

Ce tableau objective bien le fait que la plupart de nos malades sont des silico-tuberculeux chroniques dont l'affection évolue de longue date ; 41 d'entre eux ont été reconnus comme tels, par les experts en pneumoconiose ; parmi les 15 autres, plusieurs sont en cours d'expertise.

ANCIENNETE DE LA MALADIE PROFESSIONNELLE

Nous voyons sur le tableau n°3 que l'étude porte sur un ensemble de malades qui sont atteints, depuis 15 ans en moyenne, de cette maladie professionnelle qu'est la silicose.

ANCIENNETE DE LA MALADIE	NOMBRE DE MALADES
5 à 9 ans	4
10 à 14 ans	20
15 à 19 ans	22
20 ans et plus	10

Tableau n°3

Il s'agit donc là de malades dont le parenchyme pulmonaire est largement altéré et la fonction respiratoire compromise. C'est sur ce terrain que survient la tuberculose qui a donc, d'avance, toutes les chances de résister aux différentes thérapeutiques antibiotiques, d'autant plus que, en général, la tuberculisation se fait au sein des masses confluentes ou pseudo-tumorales. Dans ce parenchyme très remanié, du point de vue circulatoire, la concentration en antibiotiques est très diminuée.

ANCIENNETE DE LA MALADIE TUBERCULEUSE

Comme nous le montre le tableau n°4, l'ancienneté de la maladie tuberculeuse oscille autour de 8 ans.

ANCIENNETE DE LA MALADIE TUBERCULEUSE	NOMBRE DE MALADES
de 1 an à 2 ans	9
de plus de 2 ans à 5 ans	13
de plus de 5 ans à 10 ans	16
plus de 10 ans	18

Tableau n°4

C'est la preuve que le traitement spécifique habituel n'a pas apporté, à ces malades, la guérison rapide que l'on voit survenir chez la plupart des tuberculeux. La maladie a trouvé là, un terrain propice à son développement puisqu'il s'agit d'un parenchyme pulmonaire déjà profondément remanié par la silicose. Le traitement doit être long, ce qui favorise de plus, la résistance des bacilles aux divers antibiotiques antituberculeux.

FORMES RADIOLOGIQUES DE LA MALADIE PROFESSIONNELLE ET DE LA TUBERCULOSE

I - DE LA MALADIE PROFESSIONNELLE

Il s'agit, dans tous les cas, de silicose à opacités étendues selon la classification de Genève de 1958, 6 malades présentaient une silicose confluyente pouvant entrer dans la catégorie A et B de cette classification. Les 50 autres entrent dans la catégorie C.

Nous n'avons aucun cas de silicose à petites opacités, ce qui est d'ailleurs classique, tous les auteurs s'accordant à dire que les silicoses minimales, type micronodulaires, par exemple, ne sont pas une entrave importante à la guérison de la complication tuberculeuse, contrairement aux silicoses étendues.

II - DE LA MALADIE TUBERCULEUSE

La classification en est très simple également. En effet, les 56 malades qui entrent dans le cadre de ce travail sont porteurs d'une tuberculose chronique.

Dans chaque cas, il y avait, au minimum, une cavité. De très nombreux malades étaient porteurs de complexes multicavitaires.

Nous n'avons pas jugé utile de distinguer les cavités au sein de masses pneumoconiotiques et celles situées en dehors de ces masses, car dans de nombreuses observations, on notait l'association de ces deux formes.

CARACTERISTIQUES BACTERIOLOGIQUES

Nos 56 malades présentaient tous des bacilles tuberculeux dans leur expectoration, soit à l'examen direct, soit à la culture avant la mise en route du traitement par la Rifampicine.

Il s'agissait toujours de malades tuberculeux chroniques qui, dans la majorité des cas, restaient désespérément porteurs de bacilles malgré les divers traitements qui avaient pu être institués en milieu hospitalier ou sanatorial.

Nous avons étudié la résistance de 56 souches aux antituberculeux avant la mise en route de la Rifampicine.

SENSIBLE A TOUS LES ANTIBIOTIQUES	1	 DONT 49 RESISTANTS A L'I.N.H.
RESISTANTS A 1 ANTIBIOTIQUE	8	
RESISTANTS A 2 ANTIBIOTIQUES	15	
RESISTANTS A PLUS DE 2 ANTIBIOTIQUES	32	

Tableau n°5

- 1 seul malade était encore sensible à tous les antibiotiques , et ceci, malgré un traitement antibacillaire effectué pendant 6 ans.

Il s'agissait d'un malade porteur d'une silicose pseudo-tumorale bilatérale avec de multiples excavations et des cultures positives intermittentes.

- 49 malades présentaient une résistance à l'I.N.H.
- 32 malades étaient polyrésistants, dont certains avaient des souches quasi résistantes à tous les antibiotiques connus avant l'apparition de la Rifampicine.

IDENTIFICATION DU GERME

52 malades étaient porteurs de bacilles tuberculeux du type *Mycobacterium Tuberculosis Hominis*.

Dans un cas, il s'agissait de bacille bovin résistant à l'I.N.H.

Dans un autre cas, du type *Avium* résistant à la Streptomycine, l'I.N.H. et l'Ethambutol.

Les deux derniers malades étaient porteurs de mycobactéries atypiques de type *Kansasii*. L'une de ces deux souches était résistante à tous les antibiotiques, y compris l'Ethambutol ; l'autre souche était résistante à l'I.N.H. et à la Streptomycine.

TRAITEMENTS ANTERIEURS

Tous nos malades ont reçu, avant la mise en route de la Rifampicine, de multiples thérapeutiques, soit en milieu hospitalier, soit en milieu sanatorial et le traitement a toujours été prolongé et suivi à domicile après leur retour de cure. En effet, au cours de l'examen trimestriel par le pneumo-phtisio-logue spécialisé, la prescription médicamenteuse est contrôlée systématiquement, mais il est bien évident que la prise du médicament par le malade, est sujette à caution.

Dans l'ensemble, toutefois, le mineur porteur d'une silico-tuberculose absorbe, avec une conscience digne d'éloges, les médications per os. Il faut dire qu'il connaît bien la gravité de sa maladie.

LE TRAITEMENT PAR LA RIFAMPICINE

LES MODALITES DU TRAITEMENT ET LA POSOLOGIE

Dans nos 56 observations, avant la mise en route du traitement par la Rifampicine, nous avons noté :

- le poids
- la vitesse de sédimentation

Un contrôle radio-tomographique a permis de préciser les lésions radiologiques dues à la silicose et dues à la complication tuberculeuse.

Des examens bactériologiques ont été effectués avec recherche systématique de la résistance de souche aux diverses médications anti-bacillaires.

En général, nous nous sommes contentés d'ajouter de la Rifampicine au traitement antibacillaire que le malade recevait au cours des mois précédents.

Dans quelques cas, cependant, une mise au point thérapeutique complémentaire a été faite selon l'antibiogramme.

La Rifampicine a été prescrite à la dose de 2 gelules à 300 mg par jour en une seule prise, le matin à jeun.

ASSOCIATION THERAPEUTIQUE

La Rifampicine a été utilisée seule, mais, rarement en fait ; le plus souvent, elle est associée à d'autres antibiotiques antituberculeux ou autres antibacillaires.

RIFAMPICINE SEULE	2
RIFAMPICINE + I.N.H.	2
RIFAMPICINE + I.N.H. + ETHAMBUTOL	4
RIFAMPICINE + ETHAMBUTOL	45
RIFAMPICINE + ETHAMBUTOL + STREPTOMYCINE	1
RIFAMPICINE + ETHAMBUTOL + ETHIONAMIDE	1
RIFAMPICINE + ETHIONAMIDE + VIOMYCINE	1

Tableau n°6

Ce tableau nous montre que 2 fois seulement, la Rifampicine a été prescrite seule. Dans la majorité des cas, elle a été prescrite en association avec l'Ethambutol.

En effet, comme nous l'avons vu précédemment, sur les 56 malades, 32 étaient polyrésistants et parmi ceux-ci, beaucoup se révélèrent être résistants à tous les antibiotiques connus avant l'apparition de l'Ethambutol et la Rifampicine, d'où la fréquence de cette association thérapeutique.

Par ailleurs, dans certains cas, les polyrésistances nous ont amené à faire une monothérapie camouflée puisque il y avait diminution ou disparition de la sensibilité de la souche aux drogues associées à la Rifampicine.

DUREE DU TRAITEMENT

Pour la mise en oeuvre de ce travail, nous avons délibérément arrêté une date limite afin de juger des résultats obtenus.

Ce qui fait que la durée moyenne du traitement par la Rifampicine a été de 8 mois environ.

DUREE DU TRAITEMENT	3 MOIS		6 MOIS		9 MOIS		1 AN		15 MOIS		18 MOIS	
NOMBRE DE MALADES	3		22		17		9		0		5	
BACTERIOLOGIE	BK+	BK-	BK+	BK-	BK+	BK-	BK+	BK-	BK+	BK-	BK+	BK-
	1	2	11	11	9	8	4	5	0	0	0	5

Tableau n°7

Toutefois, plusieurs corrections sont à apporter ; en effet :

- 1 - Nombre de malades et en particulier, tous ceux qui ont vu leurs cultures se négativer sous l'influence du traitement par la Rifampicine, ont poursuivi cette thérapeutique de façon plus prolongée et sont encore actuellement sous traitement.
- 2 - Il semble bien, comme nous l'avons constaté, par ailleurs, que si la négativation n'est pas obtenue après

6 mois de traitement, il existe peu de chances qu'elle survienne, même si ce traitement est correctement poursuivi.

De ce fait, nous avons tendance actuellement, à arrêter le traitement de la silico-tuberculose par la Rifampicine, au bout d'un an, même si l'étude de la souche montre une sensibilité conservée à cette médication.

LA TOLERANCE DE LA RIFAMPICINE

- En général, la Rifampicine est bien tolérée. Des troubles digestifs et des éruptions cutanées ont été rapportés dans un faible pourcentage de cas.

Le Professeur A. TACQUET signale que :

"Régulièrement contrôlée par des examens cliniques et biologiques répétés la tolérance à la Rifampicine est habituellement excellente à la dose de 900 mg par jour. Il convient de remarquer cependant que des manifestations cutanées et hépato-digestives ont pu être observées chez certains malades.

Les discrètes anomalies cutanées constatées chez 2 malades sur 40 (éruptions érythémato-squameuses) sont rapidement régressives et ne justifient pas l'arrêt thérapeutique.

Les signes d'intolérance digestive (anorexie, nausées, rarement vomissements) observés chez 4 patients sur 40, ne sont pas toujours imputables, de manière évidente, à la Rifampicine et ne paraissent devoir justifier l'interruption thérapeutique que dans 2 à 5 % des cas".

- Quelques cas d'ictère et d'élévation des transaminases sériques ont été signalés. Dans ces cas, la Rifampicine était généralement associée à d'autres médicaments anti-tuberculeux, les ictères paraissant exceptionnels en monothérapie, mais néanmoins, certains cas sont indiscutables.

- Comme avec beaucoup d'autres antibiotiques, de rares cas de leucopénie ont été observés sous traitement par la Rifampicine sans que l'on puisse établir une relation de cause à ef-

fet entre ce phénomène et l'administration de l'antibiotique.

La tolérance généralement satisfaisante de la Rifampicine permet de l'utiliser tant chez l'enfant que chez l'adulte, de l'employer sans médication complémentaire (ferments lactiques, vitamines), de traiter des sujets tarés sous couvert d'une bonne surveillance médicale. Ainsi, parmi les 56 observations, nous avons trouvé 3 intolérances au produit.

- . Monsieur F... Albert, âgé de 41 ans, présente une silicose depuis 1953. Celle-ci s'est compliquée d'une tuberculose en 1967, tuberculose bi-latérale, poly-excavée.
Pendant 1 an, il a été traité par les antituberculeux classiques à savoir :
STREPTOMYCINE
IZONIAZIDE
P.A.S.

auxquels il est devenu résistant.

En 1968, alors que les cultures restaient positives, il a été soumis à l'Ethambutol et à la Rifampicine.

Après quelques semaines de traitement, une température à 39°, des nausées, des douleurs épigastriques sont apparues. On instaure, alors, un traitement anti-tuberculeux sans Rifampicine auquel on adjoint un traitement hépatotrope. Les troubles digestifs s'amendent rapidement et en deux à trois semaines, ont complètement disparu.

On reprend alors la Rifampicine à doses progressives sous extraits hépatiques en perfusion : pendant un mois, l'état du malade est précaire ; puis celui-ci tolère de nouveau, parfaitement, la Rifampicine.

- . Les 2 autres malades, n'ayant pas supporté la Rifampicine, ont présenté des nausées, des vomissements, des douleurs épigastriques aussi.

Après un traitement hépatotrope, la thérapeutique comprenant la Rifampicine, est reprise.

Dans aucun des cas que nous avons suivis, nous n'avons constaté une élévation du taux des transaminases sériques suffisamment importante pour que nous l'ayons retenue.

R E S U L T A T S

RESULTATS CLINIQUES

I - LE POIDS

Nous voyons d'après le tableau suivant que le poids a augmenté chez 11 malades, il est resté inchangé pour 33 malades et, enfin, 12 autres ont maigri.

POIDS	+	=	-
NOMBRE DE MALADES	11	33	12

Tableau n°8

II - LA VITESSE DE SEDIMENTATION

La vitesse de sédimentation n'est pas modifiée dans 60 % des cas environ ; elle est normalisée chez 27 % des malades.

V.S.	NORMALISEE	NON MODIFIEE	AGGRAVEE
NOMBRE DE MALADES	15	35	6

Tableau n°9

Donc, en ce qui concerne ces deux données, poids et vitesse de sédimentation, nous voyons que, pour plus de la moitié des malades, elles restent les mêmes avant et après traitement par la Rifampicine.

Il est bien évident que nous ne pouvons accorder beaucoup

de valeur à ceci ; la Rifampicine n'a donc pas eu d'effets notables sur l'état général, ce qui est peu étonnant chez de tels chroniques.

En effet, bien d'autres facteurs sont susceptibles de faire varier poids et vitesse de sédimentation, sans pour cela ne pas avoir de bons résultats bactériologiques et radiologiques.

RESULTATS RADIOLOGIQUES

L'influence du traitement par la Rifampicine sur les cavités tuberculeuses a été étudiée systématiquement.

AGGRAVATION	7
IMAGES STABLES	20
AMELIORATION LEGERE	16
AMELIORATION NETTE	10
FERMETURE DES CAVITES	3

Tableau n°10

- Dans 7 observations, les images cavitaires ont augmenté de volume ou d'autres cavités sont apparues, ce qui coïncidait avec l'aggravation progressive de leur état, la permanence de la positivité de l'expectoration. Cette évolution défavorable s'est terminée dans 4 cas, par la mort du sujet.

- Dans 20 observations, la Rifampicine n'a eu aucune influence sur les images radiologiques malgré un traitement souvent supérieur à 1 an.

- Dans 16 cas, le résultat radiologique a été médiocre, avec simplement une régression légère du volume des cavités.

- 13 malades seulement ont présenté des améliorations radiologiques nettes et, parfois, spectaculaires.

En effet, 10 d'entr'eux ont vu régresser, de moitié, soit en nombre, soit en volume, leurs images cavitaires, parfois très étendues.

3 malades pouvaient être considérés comme guéris radiologiquement avec disparition complète de toutes les images de perte de substance.

En conclusion, les résultats radiologiques sont très décevants, mais, ceci est l'évolution habituelle de la silico-tuberculose, puisque presque toujours, les cavités sont situées au sein de masses pseudo-tumorales pneumoconiotiques. Il faut donc surtout tenir compte de la négativation bactériologique.

RESULTATS BACTERIOLOGIQUES

I - RESULTATS GLOBAUX

Le tableau nous montre que 31 malades ont vu leurs cultures se négativer, ceci représentant 55 % de résultats bactériologiques favorables.

APRES RIFAMPICINE	SUR 56 CAS	%
BK +	25	45
BK -	31	55

Tableau n°11

Par contre, 20 sont restés positifs portant à 45 % le taux de résultats défavorables.

4 malades dont les cultures avaient été négatives après Rifampicine, n'ont eu qu'une amélioration bactériologique transitoire puisque, malgré la poursuite du traitement, des cultures positives sont réapparues 9 mois plus tard dans 2 cas, 6 mois plus tard chez les 2 autres malades.

Nous les avons considérés comme des mauvais résultats et ils ont été repris dans la catégorie des malades toujours positifs.

II - NEGATIVATION DE LA BACTERIOLOGIE

Chaque malade a été suivi trimestriellement du point de vue bactériologique. Un examen direct de crachats et une culture

ont été effectués tous les 3 mois. En cas de culture positive, la résistance de la souche aux antibiotiques a été recherchée systématiquement.

Le tableau suivant montre que l'adjonction de la Rifampicine au traitement antituberculeux a permis la négativation des cultures après 3 mois de traitement dans 15 cas.

TEMPS DE TRAITEMENT	APRES 3 MOIS	APRES 6 MOIS	APRES 9 MOIS	APRES 1 AN
BK - EN CULTURE	15	13	3	0

Tableau n°12

Au bout de 6 mois, 28 malades présentaient des cultures négatives. Il semble bien qu'après cette date, l'apparition d'une négativité des cultures soit rare malgré la poursuite du traitement antibiotique. En effet, nous avons continué ce traitement plus d'un an chez 5 malades, sans résultat.

CONCORDANCE RADIOLOGIE-BACTERIOLOGIE

Nous avons recherché s'il y avait un parallélisme entre les bons résultats radiologiques et les bons résultats bactériologiques. Ces recherches ont été colligées dans le tableau n°13.

RADIOS BACTERIOLOGIE	AGGRAVATION	STABLES	AMELIO- RATION LEGERE	AMELIO- RATION NETTE	FERMETURE DES CAVITES
25 BK +	7 4 DCD	7 1 DCD	10	1	0
31 BK -	0	13	6	9	3

Tableau n°13

Dans les cas extrêmes, il y a eu concordance : en effet quand la Rifampicine a permis d'obtenir, soit une fermeture des cavités, soit une amélioration très nette de celle-ci, nous avons également assisté à une négativation bactériologique sauf dans un cas.

A l'inverse, l'aggravation des images radiologiques s'est toujours accompagnée d'existence de B.K. dans l'expectoration.

Par contre, quand les images radiologiques restaient stables ou qu'une amélioration légère était notée, la négativation bactériologique a toujours été capricieuse et non prévisible. En effet, nous avons été souvent déçus par une amélioration radiologique légère alors que les examens de crachats restaient toujours désespérément positifs.

COMMENTAIRES

Les résultats cliniques, radiologiques et bactériologiques obtenus dans ces 56 observations à la suite d'un traitement par la Rifampicine, ont été étudiés.

1 - EN FONCTION DE LA MALADIE PROFESSIONNELLE

Il ne semble pas que l'on puisse retenir de règle quant à l'importance de la maladie professionnelle sur les effets du traitement par la Rifampicine.

D'une part, nos malades étaient tous porteurs d'une silicose à opacités étendues.

D'autre part, nous n'avons jamais noté de concordance entre la négativation radiologique et la gravité des lésions pneumoconiotiques.

2 - EN FONCTION DU TYPE BACTERIOLOGIQUE

Les deux malades qui étaient porteurs d'une silico-tuberculose à bacilles bovins ou aviaires ont vu se négativer leurs cultures tous les deux, au bout de 6 mois de traitement. Par contre, les deux malades porteurs de mycobactéries atypiques du type *kansasii*, ont connu des fortunes diverses.

Le premier qui présentait une souche résistante à tous les antibiotiques y compris l'Ethambutol, a vu son état s'aggraver progressivement ; des cavités nouvelles sont apparues et il est décédé 6 mois après la mise en oeuvre du traitement.

Le second, porteur d'une cavité, au sein d'une opacité sous-claviculaire gauche, depuis 18 mois avec bacilloscopie constamment positive au direct, a guéri complètement après 7 mois

de traitement. La cavité initiale gauche est disparue complètement, les cultures sont constamment négatives depuis plus de 6 mois alors que sa souche était résistante à l'I.N.H. et à la Streptomycine.

3 - EN FONCTION DE L'ASSOCIATION THERAPEUTIQUE

Il est impératif de conduire le traitement antituberculeux chez de tels malades selon les données de l'antibiogramme. De ce fait, nous avons été amenés le plus souvent, à associer l'Ethambutol à la Rifampicine ; ceci simplement parce que l'Ethambutol est d'utilisation courante depuis seulement 2 ans et que, par conséquent, les résistances à cet antibiotique sont encore relativement rares.

Chaque fois que la souche restait sensible à l'I.N.H., nous avons associé ce médicament de préférence à tout autre sauf dans un cas d'intolérance.

Ceci confirme les conclusions des auteurs belges GYSELEN - VERBIST qui ont constaté que la Rifampicine en association avec l'I.N.H. est le meilleur régime et que l'association Rifampicine-Ethambutol occupe la deuxième place.

4 - EN FONCTION DE LA DUREE DU TRAITEMENT

Il semble bien que la durée du traitement optimum pour obtenir la négativation bactériologique soit de 6 à 9 mois et que, passé un an, il soit très aléatoire d'obtenir un résultat favorable en continuant cette thérapeutique.

LA RESISTANCE A LA RIFAMPICINE

L'apparition d'une résistance à la Rifampicine a fait l'objet d'une attention toute particulière lors de ce travail.

En effet, dans certains cas, nous avons effectué un traitement qui était presque une monothérapie puisque les sensibilités aux diverses autres thérapeutiques étaient soit atténuées, soit quasi inexistantes.

Chaque malade a fait l'objet d'un antibiogramme avec étude de la résistance de la souche aux divers antibiotiques utilisés, avant la mise en route du traitement par la Rifampicine et ensuite, chaque trimestre.

Nous n'avons vu apparaître une résistance de souche que dans cinq cas sur nos 56 observations.

lère Observation : C..P..

Silico-tuberculose évoluant depuis 4 ans avec des cultures régulièrement positives et persistance d'une cavité anfractueuse.

. En septembre 1968, mise en route d'un traitement comprenant Rifampicine, 2 comprimés à 300 mg en association à l'ETHAMBUTOL et à l'I.N.H.

. Au bout de trois mois de traitement, on obtient une culture négative ; après six mois de traitement, la seconde culture est négative mais le 9e mois, une culture revient positive alors que le traitement avait été poursuivi de la même façon sans interruption.

On note à l'antibiogramme une résistance à la Rifampicine à 20 micro-grammes par ml.

2e Observation : S..E..

Silico-tuberculose évoluant depuis 5 ans, constamment positive à la culture.

. Mise en route en septembre 1968 d'un traitement associant ETHAMBUTOL et RIFAMPICINE.

Les cultures sont constamment positives et on arrête le traitement au bout d'un an à la suite d'un antibiogramme qui montre l'existence d'une résistance à la Rifampicine à 40 micro-grammes/ml.

3e Observation : L..J..

Silico-tuberculose évoluant depuis 4 ans. Rechute.

- Mise en route d'un traitement par ETHAMBUTOL et RIFAMPICINE.

- Persistance de bacilloscopies positives au direct pendant 9 mois avec aggravation radiologique importante.

- Au bout de 9 mois, arrêt du traitement par résistance de la souche à l'ETHAMBUTOL à 40 gammas/millilitre et à la RIFAMPICINE à 40 micro-grammes/millilitre.

4e Observation : K..F..

Silico-tuberculose à myco-bacterium avium.

- Résistance à tous les antibiotiques y compris l'ETHAMBUTOL (8 micro-grammes par millilitre).

- Sensibilité de la souche à la RIFAMPICINE inconnue.

- Mise en route néanmoins d'un traitement par l'ETHAMBUTOL et la RIFAMPICINE. Il s'agit donc en fait d'une monothérapie camouflée.

- Après six mois de traitement, résistance à l'ETHAMBUTOL inchangée (8 micro-grammes/millilitre), résistance à la RIFAMPICINE (40 microgrammes/millilitre).

5e Observation : K..H..

Silico-tuberculose évoluant depuis 8 ans.

- Plusieurs rechutes successives.
- Mise en route d'un traitement par l'I.N.H. ETHAMBUTOL
RIFAMPICINE
- Après 9 mois de traitement, persistance d'une culture positive.

Les données de l'antibiogramme montrent que la sensibilité de la souche était atténuée vis-à-vis de l'I.N.H., complète vis-à-vis de l'ETHAMBUTOL, une petite résistance est apparue vis-à-vis de la RIFAMPICINE mais elle ne s'est pas majorée aux examens successifs.

De ces quelques observations, nous pouvons conclure que l'apparition d'une résistance à la Rifampicine est une éventualité non négligeable dans le traitement des silico-tuberculoses. Toutefois, cette apparition d'une résistance n'est pas fréquente, moins de 10 % des cas dans notre travail alors qu'il s'agit toujours d'un traitement mis en oeuvre dans des conditions très favorables à l'apparition de cette résistance.

Un peu arbitrairement, nous avons considéré que l'apparition d'une résistance égale ou supérieure à 20 micro-grammes/millilitre devait conduire à l'arrêt de la thérapeutique par la RIFAMPICINE mais il n'y a pas encore à notre connaissance de notion précise sur les correlations entre la résistance in vitro et la résistance in vivo.

C O N C L U S I O N S

Ce travail a eu pour but de faire le point sur le traitement des silico-tuberculoses chroniques invétérées par la nouvelle médication anti-bacillaire qu'est la Rifampicine.

Nous avons étudié 56 observations de sujets qui étaient tous porteurs d'une silicose à opacités étendues compliquées d'une tuberculose cavitaire bacillifère. Le caractère chronique de leur affection est évident puisqu'ils sont atteints, en moyenne depuis 15 ans, par la maladie professionnelle et depuis 8 ans par la complication tuberculeuse.

L'étude des souches a montré de multiples résistances aux antibiotiques classiques avant la mise en route du traitement.

La Rifampicine a été prescrite à la dose de 300 mg par jour.

Les malades ont été suivis pendant une période oscillant entre 6 et 18 mois.

- 31 malades ont été négativés de façon durable
- 25 sont toujours BK + après traitement.

Les résultats radiologiques ont été moins bons avec une fermeture des cavités ou une amélioration nette dans 13 cas seulement.

En conclusion, la Rifampicine est un antibiotique antituberculeux de grande efficacité dans le traitement de la silico-tuberculose, puisque les malades ayant fait l'objet de ce travail étaient tous des silico-tuberculeux chroniques ayant passé de longs mois en cure hospitalière ou sanatoriale sans amélioration durable, et que la Rifampicine a permis une fois sur deux environ, sinon une guérison totale et définitive, du moins une stérilisation

des lésions pulmonaires avec disparition de la contagiosité de ces malades vis-à-vis de leur entourage.

Il faut néanmoins noter, dans quelques cas, l'apparition d'une résistance des souches vis-à-vis de ce nouvel antibiotique antituberculeux qui nécessite une grande prudence dans l'emploi de cette thérapeutique, son association avec d'autres médications anti-bacillaires actives, le recours régulier à des antibiogrammes pour tester la résistance des souches.

-:-

Vu :

Le Président :

Signé : G. BROUET

Vu :

Le Doyen provisoire,

Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine :

Signé : G. BROUET

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : Robert MALLET

B I B L I O G R A P H I E

ACOCELLA G., NICOLIS Fr., LAMARINA A.

A study on the kinetics of Rifampicine in man Vth International Congress of Chemotherapy.

International Society of Chemotherapy, Vienna, JUN 26 - JULI I 1967.

ARIOLI V.

Influenza di diverse modalita di trattamento e tempi di osservazione sui risultati di infezioni sperimentali nel topo. Bull. Chim. Farm., 1967, 106, 617, 620.

ARIOLI V., PALLANZA R., FURESZ S.

Penetration of Rifampicin in to bone Vth International Congress of Chemotherapy-International Society of Chemotherapy. Vienna, June 26 - Juli I, 1967, vol.1/2, 771-781.

ARIOLI V., PALLANZA R., FURESZ S., CARNITI G.

Rifampicin : a new rifamycine

I. bacteriological studies.

Arzneimittel, Forsch, 1967, 17, 523-529.

AUGIER, PARROT R., GILLET P.

Fréquence et signification des bacilloscopies positives en fluorescence associées à des cultures négatives au cours de traitement à base d'Isoniazide ou de Rifampicine chez des tuberculeux traités en sanatorium.

Acta Tuberculosea et Pneumologica Belgica, 1969, n°3-4, 417-429.

AUGIER, PARROT R., MARCHAL G., GILLET P.

Evolution bactériologique comparée chez deux groupes de tuberculeux pulmonaires graves, l'un traité par une association à base de Rifampicine, l'autre par une association à base d'I.N.H. Rev. Tuberc. Pneumol. 1969 - 33-3 - 414-423.

BERGAMINI N., FERRARIO A., FOWST G.

Considérations sur l'emploi de la Rifampicine dans la tuberculose et sur sa tolérance dans l'ensemble des cas traités. Rev. Tuberc. et Pneumol. (Symposium Rifampicine) 1969, T.33 bis, 295-306.

BICHEL H., KNUSEL F., KUMP W., NEIPP L.

New derivatives of Rifampicin antibiotics.

Antimicrob. Agents Chemoth., 1966, 352-358.

- BLASI A., PERNA A., VINEGUERRA E.
Aspetti sperimentali sulla attivita antimicobaterica della Rifampicina. Arch. Pisiol. 1967, 22, 943-966.
- BOURGEOIS P., SCHIPMAN Cl.
Traitements d'attaque et traitement de relais de la tuberculose pulmonaire par la Rifampicine.
Rev. Tuberc. et Pneumol. (Symposium Rifampicine), 1969, t.33 bis, 239-242.
- BROCARD H., AKOUN G., DEPIERRE A., MIRON N., TOBE F.M.
La Rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. A propos de 40 observations.
Rev. Tuberc. et Pneumol. (Symposium Rifampicine) 1969, t.33 bis, 173-176.
- BROUET G.
Rapport d'expertise clinique de la Rifampicine.
Paris, octobre 1968.
- BROUET G., MODAI J., et VERGEZ P.
Essais cliniques de la Rifampicine en monothérapie.
Etude des taux sériques.
Revue de Tuberculose et Pneumologie, Paris, 1969, 33, 27-42.
- BUERGI H., REGLI J.
Quantitative Bestimmung von Dexodyribonucliusaeure (DNS) und Lactat. dehydrogenase (LDA) in Sputum als objektiver Parameter Zur Prufung von Antibiotica bei chronischer asthmoider, Striger Bronchitis. Vth. International Congress of Chemotherapy-International Society of Chemotherapy. Vienna, June 26 - July I, 1967, vol.I/I, 389-394.
- CANETTI G., Le LIRZIN M. et PORVEN G.
Comparaison entre la Rifampicine et l'Isoniazide.
Dilutions inhibitrices minimales du sérum de l'homme aux doses thérapeutiques habituelles.
Rev. Tuberc. et Pneumol. (Symposium Rifampicine 1969, t.33bis, 91-94 .
- CARRATU L., PIAZZA R., MASSEI V.
La funzionalita dei vari organi ed apparati nei soggetti trattati con Rifampicina.
Arch. Pisiol., 1967, 22, 463-476.
- CHABBERT Y.A.
Rapport d'expertise pharmacologique et bactériologique de la Rifampicine.
Bull. Inst. Pasteur, décembre 1967.
- CLARK J., WALLACE A.
The susceptibility of mycobacteria to rifamide and rifampicin Tubercle (Lond.) 1967, 48, 144-150.

CONSTANS P., MORIN Y., SAINT PAUL M., BONNAND G., COURY C.
et BARICTY M.

Codification d'une expérimentation sur 56 Tuberculoses pulmonaires récentes traitées par l'association Rifampicine-Isoniazide.

Revue de Tuberculose et Pneumologie 1969, tome 33, n°2, 145-162.

CONSTANS P., SAINT-PAUL M., MORION Y., BONNAUD G. et BARIETY M.
Les taux plasmatiques de Rifampicine Etude des corrélations cliniques et biologiques sur 440 dosages.
Rev. Tuberc. et Pneumol. (Symposium Rifampicine).
1969, t.33 bis, 97-110.

CONSTANS P., SAINT-PAUL M., MORIN Y., BONNAUD G. et BARICHY M.
Rifampicine : première étude des dosages plasmatiques au cours de traitements prolongés chez des tuberculeux pulmonaires. Revue de tuberculose et de Pneumologie 1968, tome 32, n°8.

CURCI G., LOSCALZO B.
Importanza di alcuni fattori farmacocinetici sull'attività "in vivo" della rifamicina AMP (Ricerche sperimentali) (Nota preliminare). Atti del XVIII congresso italiano di Fisiologia Milano 4-5-6 novembre 1966 - volume 2 - 151-153.

CURCI G., LOSCALZO B., NONPI A.
Interferenze farmacocinetiche fra rifamicine e farmaci ad elevata minazione epatica.
Atti del XVIII Congresso Italiano di Fisiologia Milano 4-5-6 novembre 1966, vol.2, 156-158.

CURCI C., NINNI A., SCOLLES E.
Quelques recherches sur la Pharmacocinétique de la Rifampicine.
Rev. Tuberc. et Pneumol. (Symposium Rifampicine) 1969, t. 33 bis, 81-90.

DADOCI G., CORNIA G., GRASSI C., PERNA G., SCARPAZZA G.
Prime osservazioni sull'attività della rifamicina per via orale nella tubercolosi polmonare cronica.
G. Ital. Mal. Tor., 1967, 21, 131-136.

DELAUDE A., MONNIER J., ALBAREDE J.C., BOURSE R., Mme J. PUEL
La Rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Premiers résultats.
Rev. Tuberc. et Pneumol. (Symposium Rifampicine)
1969, t.33 bis, 155-162.

DEL BONO M., SISTI F.
Su di un caso di ipersensibilità alle rifamicine.
Arch. Fisiol., 1967, 22, 507(516).

- DEL BONO M., Di FILIPPO A., LORENZONI E.
Comportamento dell'allergio tuberculinica in corso di
trattamento con rifampicina.
Arch. Pisiol., 1967, 22, 477-486.
- DEMICHELE G., NITTI V., IODICE F.
Prime osservazioni clinico terapeutiche in rapporto allo
resistenza micobatterica primitiva.
Cardarelli, 1967, 9, 3-19.
- DESPIERRES G., GIGNOUX M.
Essai clinique de la Rifampicine.
Rev. Tuberc. et Pneumol. (Symposium Rifampicine)
1969, T.33 bis, 345-348.
- DESTREXHE G.E.
Reprise de traitement par la Rifampicine de cas résistants
de tuberculose pulmonaire.
Acta Tuberculosea et Pneumologica Belgica, 1969, n°3-4,
501-506.
- DETTLI L., SPRING P.
Arzneimittel Dosierung und Kumulation.
Cth. Internati Congress of Chemotherapy-International Society
of Chemotherapy.
Vienna, June 26 - Juli I, 1967, vol. IV, 101-104.
- Di FILIPPO A., SISTI F., CENTRELLA G.
Rilievi sull'attività antimicobatterica della rifamicine
AMP in vitro Atti del XVIII Congresso Italiano di Pisiologia.
Milano, 4-5-6 novembre 1966, vol.2., 142-143.
- DIEUDONNE P., BRU M., PARDIEU P., GATINEAU Y.
Utilité de la Rifampicine dans la tuberculose chronique en
milieu sanatorial.
Revue Tuberc. et Pneumol. (Symposium Rifampicine)
1969, t.33 bis, 279-282.
- DUMON G., BROUILLET GABRIEL M.T., DUMON J.F.
Considérations sur 58 observations de tuberculeux traités
par la Rifampicine.
Rev. Tuberc. et Pneumol. (Symposium Rifampicine).
1966, t.33 bis, 243-252.
- ESPIE J.
Présentation des résultats obtenus lors du traitement de
423 tuberculeux pulmonaires par la Rifampicine.
Rev. Tuberc. et Pneumol. (Symposium Rifampicine).
1969, t.33 bis, 307-314.

FAVEZ G., WILLA Cl.

Observations préliminaires sur l'emploi de la Rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.

Rev. Tuberc. et Pneumol. (Symposium Rifampicine), 1969, t.33 bis, 199-206.

FREERKSEN E.

Introductive remarks on Rifampicin.

Acta Tube reculosea et Pneumologia Belgica, 1969 n°3-4, 255-257.

FURESZ S.

Propriétés biologiques de la Rifampicine.

Revue de Tuberculose et Pneumologie (symposium Rifampicine) 1969, t.33 bis, 15-24.

FURESZ S., AROOLI V., PALLANZA R.

Antimicrobial properties of new derivatives of Rifamycin S.V.
Antimicrobial agents end chemotherapy. 1965, 770, 777.

FURESZ S., SCOTTI R., PALLANZA R., MAPPELLI E.

Rifampicin : a new rifamycia III. Absorption, distribution and elimination in man.

Arzneimittel - Forsch, 1967, 17, 534-543.

GERNEZ-RIEUX Ch.

Rapport d'expertise pharmacologique de la Rifampicine.
décembre 1967.

GRASSI C., avec la collaboration de CORNIA G., CIRIANI C.,

GARIMOLDI M., GINESU F., MANDLER F., PERNA G., PRADELLA F.

Traitement des cas de tuberculose chronique avec Ethambutol et Prothionamide associés à la Rifampicine Capréomycine.

Rev. Tuberc. et Pneumol. (Symposium Rifampicine).
1969, T.33 bis, 225-230.

GRUMBACH F.

Comparaison entre la Rifampicine et l'Isoniazide.

Activité expérimentale chez la Souris.

Revue de Tuberculose et Pneumologie (Symposium Rifampicine)
1969, t.33 bis, 53-58.

GRUMBACH F.

Experimental "in vivo" studies of new antituberculosis drugs:
Capreomycin, Ethambutol, Rifampicin.

Tubercle (Edimb.), 1969, 50 suppl. 12-21.

GRUMBACH F., RIST N.

Activité antituberculeuse expérimentale de la Rifampicine, dérivée de la Rifamycine S.V.

Revue de Tuberculose et Pneumologie, 1967, tome 31, n°6, 749.

GUILLIANO U., NINNI A.

Indagini sul legame della rifamicine SV et AMP con le proteine del siero.

Atti del XVIII Congresso Italiano di Tisiologia - Milano
4-5-6 novembre 1966, vol. 2, 154-155.

GYSELEN A., PRIGNOT J., De BRABANDERE R., VERBIST L.,
SIMON POUTHIER F.

La Rifampicine dans les reprises de traitement des cas de tuberculose pulmonaire à bacilles polyrésistants.

Rev. Tuberc. et Pneumol. (Symposium Rifampicine).

1969, t.33 bis, 223-224.

GYSELEN A., VERBIST L., SIMON-POUTHIER F., PRIGNOT J., De BRABANDERE R.

La Rifampicine dans le traitement d'attaque de la Tuberculose pulmonaire. Résultats préliminaires d'une étude coopérative.

Rev. Tuberc. et Pneumol. (Symposium Rifampicine).

1969, tome 33 bis, 133-134.

HAEGI V., MULLER G.

Zur Tuberkulosebehandlung mit Rifamycin.

Schweiz Med. Wschr., 1967, 37, 1011-1014.

HARTMANN G., MONIKEL O., KNUSEL F., NUESCH J.

The specific inhibition of the DNA directed RNA synthesis by Rifamycin.

Biochim. Biophys. Acta (Amst) 1967, 145, 843-844.

HENNEBERT A.

Activité antimycobactérienne de la Rifampicine "in vitro" dans différents milieux.

Acta Tuberculosea et Pneumologica Belgica, 1969, n°3-4, 348-355.

HUSSELS H.

Comparaison of Rifampicin Serum Concentrations in men, following drug administration before or after breakfast.

Acta Tuberculosea et Pneumologica Belgica, 1969, n°3-4, 270-275.

KASPAR M.C., REGLI J.

Rifampicin Monotherapie bei chronischer bazillärer Lungentuberkulose V Th International Congress of Chemotherapy International Society of Chemotherapy.

Vienna, June 26 - Juli I, 1967, vol. IV, 43-47.

KEBERLE H., MEYER-BRUNOT H.G., SCHMID K.

Pharmacokinetic and metabolic studies with labeled rifamycin antibiotics.

Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1966, 365, 370.

- KEBERLE (H.), KRUGER THIEMER E., SACKMANN W., SCHMID K., SEHDEL J.
Pharmakokinetische untersuchungen an Rifampicin
VTh International Congress of Chemotherapy International
Society of Chemotherapy.
Vienna, June 26, Juli I, 1967, vol. IV, 157-160.
- KRADOLFER F., NEIPP L., SACKMANN W.
Chemotherapeutic activity of new derivatives of Rifamycin
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1966, 359-364.
- LAMY P., ANTHOINE D., VAILLANT G., MONSIEAU J.P., GEORGES J.C.,
CAUBEL F., LAMBERT H.
Etude préliminaire concernant l'action de la Rifampicine dans
le traitement des tuberculoses pulmonaires chroniques et des
rechutes. Intérêt de l'association Rifampicine-Ethambutol.
(à propos de 28 observations).
Rev. Tuberc. et Pneumol. (Symposium Rifampicine), 1969,
t.33 bis, 209-222.
- LEMERCIER J.P.
Un nouveau médicament antituberculeux : la Rifampicine.
Extrait des Revues Médicales Normandes, juin 1969, tome II,
n°6, 409-423.
- LESOBRE R., RUFFINO J., TEYSSIER L., ACHARD F., DREFORT G.
Les ictères au cours du traitement par la Rifampicine
(12 observations).
Rev. Tuberc. Pneumol. 1969, 33, 3 393-403.
- LEPETIT MEDICAL DEPARTMENT
Rifampicin August 1967, I 40.
- LODIGIANI E., FURESZ S.
L'uso della Rifampicina nel trattamento di alcune infezioni
chirurgiche localizzate.
Minerva chir. 1968, 23, 176-182.
- LUCCHESI M.
Activité thérapeutique de la rifampicine à l'égard de la tu-
berculose pulmonaire.
Rev. Tuberc. et Pneumol. (Symposium Rifampicine), 1969,
t.33 bis, 163-172.
- LUCCHESI M., MANEINI P., ZUBIANI M.
Ricerche sperimentali sull'attività antimicobatterica della
rifampicina 3(4-metil-1-piperazinil-iminometie) rifamicina S.V
Ann. Ist. Forlani, 1967, 27, 2, 119-136.
- MACQUET V.
L'association Rifampicine Ethambutol dans le traitement de la
tuberculose pulmonaire chronique (Etude préliminaire à propos
de 8 observations).
Rev. Tuberc. et pneumol. (Symposium Rifampicine), 1969,
t.33 bis, 277-278.

- MAGGI N., SENSI P.
Recent progress in rifamycin derivatives chemistry. VTh
international Congressi of Chemotherapy International
Society of Chemotherapy.
Vienna, June 26, Juli I, 1967, vol. I/I, 15-21.
- MAGGI N., PALLANZA R., SENSI P.
New derivatives of Rifamycine S.V.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1965, 765-768.
- MAGGI N., PASQUANICCI R., BALLOTA R., SENSI P.
Rifampicio : a new orally active Rifamycin.
Chemotherapia (Basel), 1966, II, 285-292.
- MANTEN A., Van WIJNGAARDEN L.J., Van KLINGEREN B.
Rifampicin - Susceptibility and Rifampicin resistance in
mycobacteria Acta Tuberculosea et Pneumologica Belgica.
1969, n°3-4, 329-334.
- MARTIN LALAUE J., JAUBERTIE R., DJEBBAR A., AUGEN P.P.
Ethambutol, Rifampicine : Tuberculostatiques majeurs ?
(Revue de la littérature et 130 cas personnels).
Rev. Tuberc. (Paris), 1969, 33, I, 95-111.
- MONALDI D.
La Rifampicine (Rifamycine AMP) nelle prime applicazioni
terapeutiche. Arch. Pisiol., 1966, 21, 863-866.
- MONCALVO F., MOREO G.
Ricerche cliniche preliminari sull'impiego di una nova
rifamicina orale (rifaldazine) nella terapia della tubercolosi
polmone (Nota preventiva).
G. Ital. Mal. For., 1966, 20, 120-131.
- MORERE P., STAIN J.P., CHAUVET M.C., LUCE J.P., LEPROVOST J.
Essais cliniques de la Rifampicine. Travail de la Chaire de
Pathologie Médicale.
Service de Pneumo-Phtisiologie Professeur P. MORERE, C.H.U.
de Rouen, Extrait des Revues médicales normandes, n°5,
tome II, mai 1969, 343.
- NIPNI A., Di FILIPPO A., Del BONO M., NATALI P.
I livelli serici di rifampicine in fuzione della posologia/e
delle modalita di somministrazione.
Arch. Pisiol. 1967, 22, 487-497.
- NITTI V., NINNI A., IODICE F.
La mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux à la
Rifampicine. Problèmes techniques et critères des résistances.
Revue de Tuberculose et Pneumologie (symposium Rifampicine).
1969, t.33 bis, 25-32.

NITTI V.

La Rifampicina un novo antibiotico per la terapia della tubercolosi polmonare.

Riforma med. 1967, 81, 678-682.

NITTI V.

L'attivita della rifampicine in vitro sui micobatteri atipici.

Arch. Pisiol., 1967, 22, 498-506.

NITTI V., NIMI A.

Attivita della Rifampicina ad altri farmaci sulla tubercolosi sperimentale della Cavia.

Arch. Tisiol., 1967, 22, 859-870.

NITTI V., NINNI A., NATALI P.

Sull'attivita battericida in nivo della Rifampicina isolata associata all'isoniazide.

Arch. Tisiol., 1967, 22, 859-870.

NITTI V., CATENA C., BARIFFI F., DELLI VENERI F.

L'attivita terapeutica della Rifampicina nella tubercolosi polmonare. Arch. Tisiol., 1967, 22, 417-462.

ALLAGNIER C., PERRIN L.F., Mme C. VALLON

Essai clinique de la Rifampicine.

Rev. Tuberc. et Pneumol. (Symposium Rifampicine) 1969, t.33 bis, 231-238.

OUDET P., BURGHARD G.

Résultats préliminaires observés après trois mois de traitement par Rifampicine chez 19 tuberculeux pulmonaires.

Rev. Tuberc. et Pneumol. (Symposium Rifampicine), 1969, t.33 bis, 343-344.

PALLANZA R.

Sensibilita di formel e di micoplasmi a diversi antibiotia.

Bull. Chim. Farm. 1967, 106, 855-860.

PARROT R., AUGIER J.

Evolution bactériologique sous Rifampicine de 25 malades à tuberculose chronique étendue, richement bacillifères, à bacilles polyrésistants.

Travail du Sanatorium de Blagny.

PECHERE J.Cl., TANGREDE C.

Evolution des concentrations sériques et urinaires de la Rifampicine au cours des traitements.

Path. et Biol. 1969, 17, 3-4 - 115-158.

PICKROTH G., ANSHEL R., KALICH R., KANDT D.

Rifampicin in the treatment of chronic pulmonary tuberculosis. Investigations on clinical activity and side effects.

Acta Tuberculosea et Pneumologica Belgica 1969, n° 3-4, 513-518.

PINES A.

The rifamycin in the treatment of pulmonary tuberculosis resistant to the standard and most of the reserve drugs. VTh international Congress of Chemotherapy International Society of Chemotherapy.

Vienna, June 26, Juli I, 1967, vol. II/2, 533-536.

PINES A., RAAFAT H., BUNDI R.

The rifamycin with other drugs in the treatment of pulmonary tuberculosis : a report of nine cases.

Tubercle (Lond.), 1967, 48, 281-287.

PORVEN G., CANETTI G.

Les taux de Rifampicine dans le sérum de l'homme.

Revue de Tuberculose et Pneumologie, juillet-août 1968, tome 32, n°5, 707.

RIST N.

La résistance du bacille tuberculeux à la Rifampicine.

Revue de Tuberculose et Pneumologie (Symposium Rifampicine), 1969, t.33 bis, 33-38.

SCHLICKLIN J.M.

Etude de l'action d'un nouvel antibiotique : la Rifampicine dans des cas de tuberculose réputés incurables.

Rev. Tuberc. et Pneumol. (Symposium Rifampicine) 1969, t.33bis, 355-362.

SCHRODER K.H.

Sensitivity test of M Tuberculosis against Rifampicin. A short report. Acta Tuberculosea et Pneumologica Belgica, 1969, n° 3-4, 335-340.

SENSI P., MAGGI N., FURESZ S., MAFFI G.

Chemical modifications and biological properties of rifamycin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1966, 699-714.

TACQUET A.

Rapport d'expertise clinique de la Rifampicine. novembre 1968.

TACQUET A., DEVULDER B., MARTIN J.C., Mme H. DANIEL, Le BOUFFANT L. avec la collaboration technique de Mmes GOBERT et TICHOUX

Activité antimycobactérienne de la Rifampicine. Etudes in vitro et in vivo.

Rev. Tuberc. et Pneumol. (Symposium Rifampicine), 1969, t.33 bis, 61-80.

TACQUET A., SAVINEL E., DEVULDER B., DUTHOIT A.

La Rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Note préliminaire.

Rev. Tuberc. et Pneumol. (Symposium Rifampicine). 1969, t.33 bis, 135-146.

TOURAINE R.

Note sur 36 cas de tuberculose traités par la Rifampicine pendant l'année 1968.
Rev. Tuberc. et Pneumol. (Symposium Rifampicine), 1969, t.33 bis, 349-354.

TREDELENBURG F.

Methods of clinical evaluation of Rifampicin activity.
Acta Tuberculosea et Pneumologica Belgica 1969, n°3-4, 432-436.

TRICOIRE J. et MARECAUX L.

La Rifampicine : son intérêt et ses limites dans les tuberculoses chroniques ou graves d'emblée avec ou sans Ethambutol associé. Revue de Tuberculose et Pneumologie, 1969, tome 33, n°2, 226-241.

TRNKA L.

Mechanism of Rifampicin action on mycobacterial cells.
Consideration to the potentiation problem of antimycobacterial treatment.
Acta Tuberculosea et Pneumologica Belgica, 1969, n°3-4, 356-365.

TURPINI R., FURESZ S.

Esperienze cliniche con Rifampicine.
Clin. Ter. 1968, 44, 305-315.

VERBIST L.

Tuberculostatic activity of Rifampicine in vitro and in vivo, VTh International Congress of Chemotherapy. International Society of Chemotherapy.
Vienna, June 26, Juli I, 1967, vol.II/2, 521-524.

VERBIST L.

Etude expérimentale de l'activité de la Rifampicine in vitro et in vivo. Taux sanguins.
Rev. Tuberc. et Pneumol. (Symposium Rifampicine) 1969, t.33 bis, 59-60.

VIALLIER J.

Activité bactériostatique et bactéricide exercée par la Rifampicine sur les mycobactéries (Les souches résistantes et leurs caractéristiques. Les concentrations sanguines chez les tuberculeux pulmonaires traités).
Revue de Tuberculose et Pneumologie (Symposium Rifampicine) 1969, t.33 bis, 39-52.

WEILL G., VARIN E., STOECKEEL Ch.

La Rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
Rev.Tuberc. et Pneumol.(Symposium Rifampicine) 1969,t.33 bis, 283-290.

ZIERSKI M., WOZNIAK S., TOMASZKIEWICZ L.

The Antimycobacterial activity of Rifampicin "in vitro".
Acta tuberculosea et Pneumologica Belgica, 1969, n°3-4, 341-347.

